

IMIDAZOQUINOLINE ANALOG

Patent Number: JP8291173
Publication date: 1996-11-05
Inventor(s): HIROTA TAKASHI;; SASAKI KENJI
Applicant(s): LEDERLE JAPAN LTD
Requested Patent: JP8291173
Application Number: JP19950114099 19950417
Priority Number(s):
IPC Classification: C07D471/04; A61K31/47; A61K31/47; A61K31/47
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a new imidazoquinoline analog which is a specific imidazoquinoline analog, having excellent vasodilator, antistenocardiac, cardiotonic actions, etc., causing less side effects and useful as a synthetically effective therapeutic agent, etc., for diseases in the circulatory system.

CONSTITUTION: This new imidazoquinoline analog is expressed by formula I (either of A and B is carbon atom when the other is nitrogen atom; either of R<1> and R<2> is a mono- or a di-lower alkyl-substituted amino when the other is formyl or hydroxymethyl; R<3> to R<6> are each H, a halogen or a lower alkyl; the dotted line indicates the presence of an aromatic double bond). The analog has vasodilator, antistenocardiac, cardiotonic actions, etc., and is useful as an effective therapeutic agent, etc., for diseases, etc., in the circulatory system. The imidazoquinoline analog is obtained by reacting 2-cyanoguinolines of formula II with a Vilsmeier reagent prepared by stirring a mixture of anhydrous N,N-dimethylformamide with phosphorus oxychloride under conditions for cooling with ice and, as necessary, further reducing the formyl group.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



7563

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-291173

(43) 公開日 平成8年(1996)11月5日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 471/04	1 0 7		C 0 7 D 471/04	1 0 7 A
A 6 1 K 31/47	A B N		A 6 1 K 31/47	A B N
	A B P			A B P
	A B S			A B S

審査請求 未請求 請求項の数5 F D (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平7-114099

(71) 出願人 000230478

日本レダリー株式会社

東京都中央区京橋1丁目10番3号

(22) 出願日 平成7年(1995)4月17日

(72) 発明者 廣田 喬

岡山県岡山市津島橋居2丁目19-21

(72) 発明者 佐々木 健二

岡山県岡山市福泊172-12

(74) 代理人 弁理士 草間 攻 (外1名)

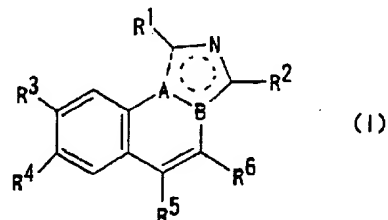
(54) 【発明の名称】 イミダゾキノリン類縁体

(57) 【要約】

【目的】 血管拡張作用、抗狭心作用及び強心作用等を有し循環器系疾患治療薬となり得る、新規なイミダゾキノリン類縁体の提供。

【構成】 一般式(1)：

【化1】



式中、A及びBは、一方が窒素原子のとき他方は炭素原子を表わし、R¹及びR²は、一方がホルミル基又はヒドロキシメチル基のとき他方はモノ又はジ-低級アルキル置換アミノ基を表わし、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表わし、点線は芳香二重結合の存在を表わす、で示される化合物又はその薬理学的に許容される

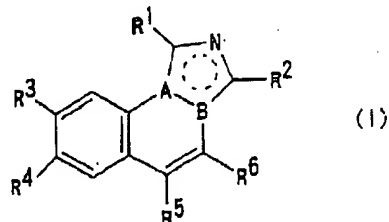
塩。

(2)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)：

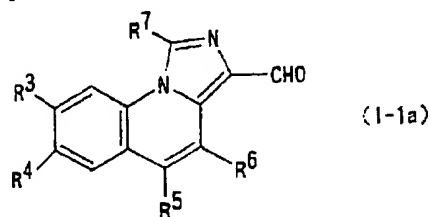
【化1】



式中、A及びBは、一方が窒素原子のとき他方は炭素原子を表わし、R¹及びR²は、一方がホルミル基又はヒドロキシメチル基のとき他方はモノ又はジ-低級アルキル置換アミノ基を表わし、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表わし、点線は芳香二重結合の存在を表わす、で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 一般式(1-1a)：

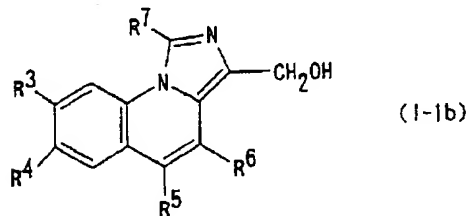
【化2】



式中、R⁷はモノ又はジ-低級アルキル置換アミノ基を表し、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、前記定義のとおりである、で示される、請求項1記載のイミダゾキノリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 一般式(1-1b)：

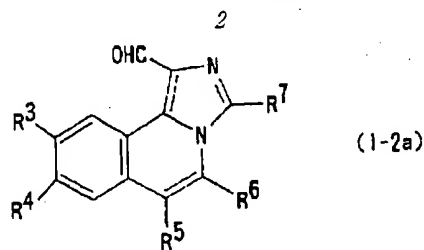
【化3】



式中R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、前記定義のとおりである、で示される、請求項1記載のイミダゾキノリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 一般式(1-2a)：

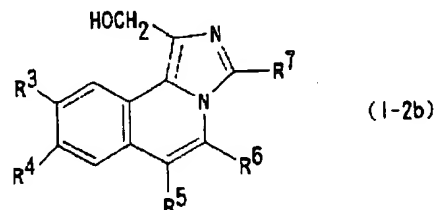
【化4】



式中R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、前記定義のとおりである、で示される、請求項1記載のイミダゾキノリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

10 【請求項5】 一般式(1-2b)：

【化5】



20 式中R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、前記定義のとおりである、で示される、請求項1記載のイミダゾキノリン誘導体又はその薬理学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はイミダゾキノリン類縁体に関し、詳細には、循環器系疾患等の医療分野で有用な治療薬となることが期待される新規なイミダゾキノリン誘導体及びイミダゾキノリン誘導体に関する。

【0002】

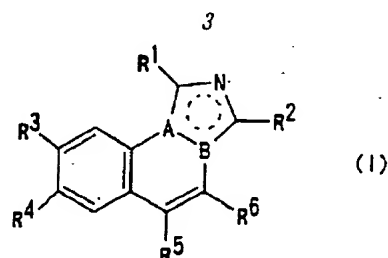
【従来の技術】高齢人口の増加に伴い循環器系疾患が増加し、悪性腫瘍とともに大きな問題となってきたのは周知の事実である。そのため、循環器系疾患に対して総合的に有効である薬物の開発が望まれてはいるものの、現在治療目的をもって使用されている薬物の主なものはβ受容体興奮剤であり、その他にはテオフィリン系薬剤があるのみである。しかしながら、これら薬剤はともに副作用が多く、また投与回数も多く、薬物治療上かなりの制約を受けているのが現状である。そこで、より副作用が少なく、しかも血管拡張作用、抗狭心作用、強心作用等の循環器系疾患に対して総合的に有効な治療薬の開発が望まれていた。

【0003】

【課題を解決するための手段】かかる実情に鑑み、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式(1)で表わされるイミダゾキノリン類縁体が優れた循環器系疾患治療薬たりうることを、すなわち血管拡張作用、抗狭心作用ならびに強心作用を有することを見出し、本発明を完成させた。すなわち本発明は、下記一般式(1)：

【0004】

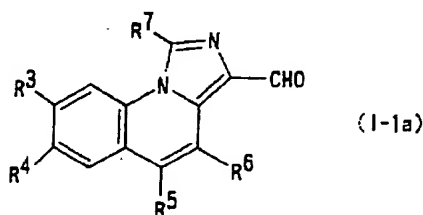
【化6】



【0005】式中、A及びBは、一方が窒素原子のとき他方は炭素原子を表わし、R¹及びR²は、一方がホルミル基又はヒドロキシメチル基のとき他方はモノ又はジ-低級アルキル置換アミノ基を表わし、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、それぞれ独立に水素原子、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表わし、点線は芳香二重結合の存在を表わす、で示される化合物又はその薬理的に許容される塩を提供するものである。また、本発明は上記定義の具体的態様において、次の一般式(1-1a)：

【0006】

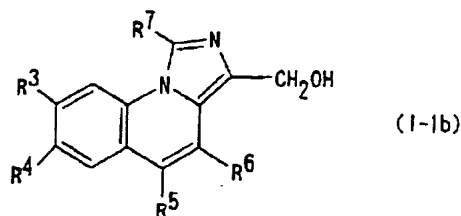
【化7】



【0007】式中、R⁷はモノ又はジ-低級アルキル置換アミノ基を表し、R³、R⁴、R⁵及びR⁶は、前記定義のとおりである、で示されるイミダゾキノリン誘導体又はその薬理的に許容される塩、および一般式(1-1b)：

【0008】

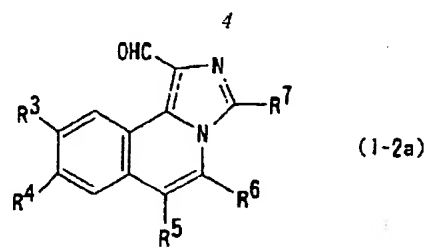
【化8】



【0009】式中R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、前記定義のとおりである、で示されるイミダゾキノリン誘導体又はその薬理的に許容される塩を提供するものである。さらに、本発明は上記定義の他の具体的態様において、次の一般式(1-2a)：

【0010】

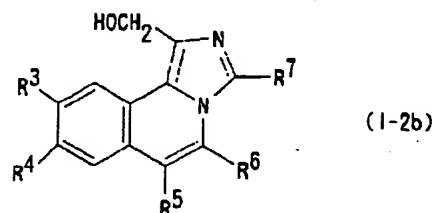
【化9】



【0011】式中R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、前記定義のとおりである、で示されるイミダゾキノリン誘導体又はその薬理的に許容される塩、および一般式(1-2b)：

【0012】

【化10】



【0013】式中R³、R⁴、R⁵、R⁶及びR⁷は、前記定義のとおりである、で示されるイミダゾキノリン誘導体又はその薬理的に許容される塩をも提供するものである。これらの本発明化合物には、強い血管拡張作用、抗狭心作用又は強心作用が認められたことから、優れた循環器系疾患治療剤としての応用が期待される。

【0014】以下に、本発明についてさらに詳細に説明するが、本明細書において用いられる「低級アルキル基」としては、直鎖状又は分岐鎖状のいずれのアルキル基でもよく、例えばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル等が挙げられるが、好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルである。また、「ハロゲン原子」若しくは「ハロゲン」とは、クロル原子、ブロム原子、フッ素原子又はヨウ素原子を意味する。

【0015】「モノ又はジ-低級アルキル置換アミノ基」とは、低級アルキル基が上記の意味を有するモノ又はジ-低級アルキル置換アミノ基を意味し、例えばモノ(又はジ)メチルアミノ、モノ(又はジ)エチルアミノ、モノ(又はジ)n-プロピルアミノ、メチルエチルアミノ、メチルn-プロピルアミノ、エチルn-プロピルアミノ等が挙げられるが、好ましくはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノである。

【0016】本発明化合物(1)の製造法を以下に詳述する。

(A) 本発明化合物(1)の具体的態様の一つであるイ

【化 1 1】

၁



512



(2)



30

40

50

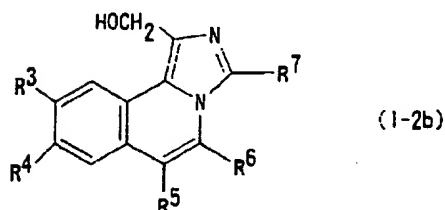
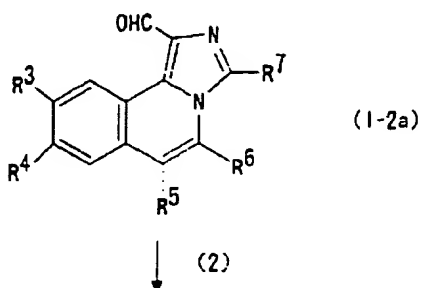
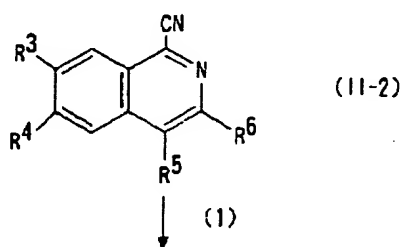
6

10

37

【化 1 2】

反応式 B



【0025】式中 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 ないし R^7 は前記定義のとおりである。上記反応式Bに示す各工程は、前記反応式Aの各工程について詳述した方法と同様の条件で実施することができ、これによって、容易に本発明化合物の具体的態様である式(1-2a)及び(1-2b)で示されるイミダゾイソキノリン誘導体を得ることができる。反応式Bに示す方法によって得られる本発明化合物(1-2a)及び(1-2b)は、反応混合物中からそれ自体公知の方法(濃縮、抽出、液性変換、クロマトグラフィー等)により結晶として単離することもできる。

【0026】以上の方法により得られる式(1)で示される本発明化合物は、さらに有機酸又は無機酸で処理することにより任意の酸付加塩として単離することもできる。ここで用いられる有機酸としては、例えば辛酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸等の低級脂肪酸；安息香酸、p-ニトロ安息香酸等の置換又は未置換の安息香酸；メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸等の(ハロ)低級アルキルスルホン酸；ベンゼンスルホン酸、p-ニトロベンゼンスルホン酸、p-プロモベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホン酸等の置換又は未置換のアリールスルホン酸；ジフェニルリン酸等の有機リン酸を挙げることができ、無

機酸としては、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、ホウフッ化水素酸、過塩素酸、亜硝酸等が挙げられる。

【0027】かくして製造される式(1)で示される本発明化合物には、血管拡張作用、抗狭心作用及び強心作用があることが判明した。中でも強心作用については、後述する薬理試験結果からも明らかとなり、極めて優れた作用を有していることが確認された。したがって、本発明の式(1)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、循環器系疾患の分野において有用な医薬品となることが期待される。

【0028】本発明の式(1)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、例えば経口投与用組成物の形で人間をはじめとする哺乳動物に投与することができる。その投与量は処置すべき患者の年齢、体重、症状、医師の診断等に応じて広い範囲にわたり変えることができるが、一般に、成人に対しては1日当り約200~3,000mgの範囲内の用量が標準的であり、通常これを1日1回または数回に分けて投与することができる。

【0029】しかして、上記の経口投与用組成物は、医薬の分野において慣用されている製剤用担体または希釈剤、例えば、でんぷん、乳糖、白糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等の賦形剤；アカシア、ヒドロキシプロピルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン等の結合剤；ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、水添植物油等の滑沢剤；加工でんぷん、カルシウムカルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤；非イオン性界面活性剤、アニオン性界面活性剤等の溶解補助剤等とともに製剤化することができる。具体的な経口投与用組成物の形態としては、錠剤、コーティング剤、カプセル剤、チュアブル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、ドライシロップ剤等の固形製剤、またはシロップ剤等の液体製剤を挙げることができる。

【0030】また、本発明の式(1)で示される化合物又はその薬理学的に許容される塩は、注射剤として投与することもできる。この場合は、例えば界面活性剤や分散剤等により予め生理食塩水等の水性担体に分散または溶解しておいても良いし、あるいはまた、必要時にその都度分散または溶解し得よう注射用結晶製剤または凍結乾燥製剤としても良い。上記水性担体には前述の成分以外にpH調整剤や安定化剤を任意成分として加えても良い。かかる注射剤の投与経路は特に限定されず、症状や患者の特性に合わせて静脈内投与、動脈内投与、皮下投与、腹腔内投与などから選択することができる。これらの投与は一気にしても良いし点滴等により徐々に投与しても良い。

【0031】

【実施例】次に、本発明の具体的化合物の実施例、薬理

試験及び毒性試験を示すことにより、本発明をより詳細に説明するが、以下の記載により本発明が何ら制限されるものでないことはいうまでもない。なお、以下の化合物名に付したカッコ内の数字は、それぞれの化合物番号を示す。

【0032】実施例1

無水N、N-ジメチルホルムアミド1.31g (18mM) およびオキシ塩化リン5.51g (36mM) の混合物を氷冷下0.5時間攪拌し、ウィルスマイヤー試薬を調製する。得られた試薬中に2-シアノキノリン0.92g (6mM) を加え、80°Cにて1.5時間攪拌する。反応終了後、過剰のオキシ塩化リンを留去し、残留物に水50mlを加え、炭酸ナトリウムで塩基性としたのち、クロロホルムで抽出する。分離した有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を留去する。残留物をシカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン-酢酸エチル) に付して、本発明の以下の化合物を得た。

【0033】(a) 第1溶出区分

4-クロロ-1-ジメチルアミノ-3-ホルミルイミダゾ [1, 5-a] キノリン (1-a) 1.04g (収率: 64%)

融点: 150-153°C、黄色針状晶 (再結晶溶媒: n-ヘキサン)

IR (KBr) cm^{-1} : 1660 (カルボニル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.94 (6H, s), 7.58 (1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 7.72 (1H, br t, $J=8\text{Hz}$), 8.17 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.22 (1H, br s), 9.03 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 10.06 (1H, s)

元素分析値: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$

計算値: C, 61.43; H, 4.41; N, 15.35

実験値: C, 61.69; H, 4.68; N, 15.32

【0034】(b) 第2溶出区分

5-クロロ-1-ジメチルアミノ-3-ホルミルイミダゾ [1, 5-a] キノリン (1-b) 110mg (収率: 6.8%)

融点: 206-207°C、黄色針状晶 (再結晶溶媒: シクロヘキサン)

IR (KBr) cm^{-1} : 1660

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.97 (6H, s), 7.46 (1H, s), 7.52 (1H, br d, $J=7\text{Hz}$), 7.62-7.70 (2H, m), 8.99 (1H, br d, $J=9\text{Hz}$), 10.74 (1H, s)

元素分析値: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}$

計算値: C, 61.43; H, 4.41; N, 15.35

5

実験値: C, 61.38; H, 4.59; N, 15.17

【0035】実施例2

無水N、N-ジメチルホルムアミド2.19g (30mM) およびオキシ塩化リン9.18g (60mM) の混合物を氷冷下0.5時間攪拌し、ウィルスマイヤー試薬を調製する。次いで、この試薬に1-シアノイソキノリン1.54g (10mM) を加え、80°Cにて24時間攪拌する。反応終了後、オキシ塩化リンを留去して残留物に水100mlを加え、炭酸ナトリウムにて塩基性とした後クロロホルムで抽出する。分離した有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後溶媒を留去する。残留物をシカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ベンゼン-酢酸エチル) に付して、3-ジメチルアミノ-1-ホルミルイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン (2) を0.90g (収率: 38%) 得た。

融点: 112-113°C、黄色針状晶 (再結晶溶媒: シクロヘキサン)

IR (KBr) cm^{-1} : 1660

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.02 (6H, s), 7.09 (1H, br d, $J=7\text{Hz}$), 7.66-7.72 (3H, m), 7.77 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 9.71 (1H, m), 10.24 (1H, s)

元素分析値: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$

計算値: C, 70.27; H, 5.47; N, 17.56

実験値: C, 70.04; H, 5.29; N, 17.32

【0036】実施例3

上記実施例1に記載の方法に準じて、以下の化合物を得た。

(a) 5-クロロ-1-ジメチルアミノ-3-ホルミル-8-メチルイミダゾ [1, 5-a] キノリン (3-a)

融点: 180-181°C、黄色針状晶 (再結晶溶媒: n-ヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.60 (3H, s), 2.94 (6H, s), 7.39 (1H, br d, $J=8\text{Hz}$), 8.03 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14 (1H, br s), 8.81 (1H, br s), 10.04 (1H, s)

【0037】(b) 5-クロロ-1-ジメチルアミノ-3-ホルミル-7-メチルイミダゾ [1, 5-a] キノリン (3-b)

融点: 175-177°C、黄色針状晶 (再結晶溶媒: n-ヘキサン-シクロヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.55 (3H, s), 2.93 (6H, s), 7.52 (1H, br d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.95 (1H, br s), 8.21

(1H, s)、8.90 (1H, d, $J=8.8$ Hz)、10.05 (1H, s)

【0038】実施例4

上記実施例2に記載の方法に準じて、以下の化合物を得た。

(a) 3-ジメチルアミノ-1-ホルミル-4-メチルイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン (4-a)

融点: 118-119°、淡黄色針状晶 (再結晶溶媒: n-ヘキサン/シクロヘキサン)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.87 (6H, s)、2.90 (3H, brs)、6.77 (1H, brs)、7.55-7.61 (3H, m)、9.74 (1H, m)、10.18 (1H, s)

【0039】(b) 1-ホルミル-3-メチルアミノイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン (4-b)

融点: 257-259°、黄色針状晶 (再結晶溶媒: 酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.03 (3H, s)、7.24 (1H, d, $J=7.5$ Hz)、7.46 (1H, br, D_2O で消失)、7.66 (2H, m)、7.82 (1H, m)、8.06 (1H, d, $J=7.5$ Hz)、9.39 (1H, brs)、10.06 (1H, s)

【0040】実施例5

上記実施例2で得られた3-ジメチルアミノ-1-ホル*

*ミルイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン (2) を水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、3-ジメチルアミノ-1-ヒドロキシメチルイミダゾ [5, 1-a] イソキノリン (5) を得た。

融点: 151-153°、黄色柱状晶 (再結晶溶媒: 酢酸エチル)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (6H, s)、5.11 (2H, s)、6.71 (1H, d, $J=7.5$ Hz)、7.39 (1H, m)、7.53 (3H, m)、8.14 (1H, brd, $J=7.6$ Hz)

【0041】薬理試験1: 強心作用

モルモットの心筋に及ぼす本発明化合物の強心作用を調べた。強心作用は、陽性変時作用効果として、モルモットの左心房における心拍数を30回/分以上増加させるために必要な被験薬の濃度 (EC_{50}) を調べた。また、陽性変力作用効果として、被験薬を投与したモルモット右心室へ電気刺激を与えた際の収縮圧力を測定し、その圧力の増強が、イソプロテレノールを投与した場合の増強の20%に達するために必要な被験薬の濃度 (EC_{20}) を調べた。被験薬としては、上記実施例で得られた本発明の化合物 (2)、(4-a) 及び (4-b) を用いた。結果を下記表1に示す。

【0042】

【表1】

表1: 強心作用

被 験 薬	陽性変時作用 EC_{50} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	陽性変力作用 EC_{20} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
(2)	>10	2.33
(4-a)	>10	6.55
(4-b)	6.26	2.71

【0043】表1に示すとおり、本発明の化合物は優れた強心作用を有していることが判明した。

【0044】薬理試験2: 血管拡張作用

内皮を剥離したラットの摘出胸部大動脈をマグナス管内に懸垂して1gの付加をかけ、静止張力が安定した後フェニレフリンを適用する。これによる緊張状態が安定したところで被験薬を累積的に適用し、緊張を25%弛緩させる薬物濃度 (EC_{25}) を調べた。被験薬としては、上記実施例で得られた本発明化合物 (2) 及び (3-b) を用い、対照薬としてアムリノンを用いた。結果を下記表2に示す。

【0045】

【表2】

表2: 血管拡張作用

被 験 薬	血管平滑筋弛緩作用 EC_{25} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
(2)	32.0
(3-b)	23.2
アムリノン	15.0

【0046】表2に示すとおり、本発明の化合物は良好な平滑筋弛緩を示し、血管拡張作用を有していることが判明した。

【0047】毒性試験

50 本発明の化合物の急性毒性試験を下記の方法で行った。

13

ICR系雄性マウスを4週齢で購入し、約10日間の予備飼育の後実験に供した。被験薬は、マウス体重10g当たり0.1mlになるように1%カルボキシメチルセルロース液に懸濁し金属製胃ゾンデを用いて強制経口投与した。なお、マウスは実験の前日から16時間絶食とした。投与後の観察期間を14日間とし、14日後の生

14

存率からリッチフィールド・ウィルコクソン方によってLD₅₀値を求めた。被験薬としては、上記実施例化合物(2)、(3-b)、(4-a)及び(4-b)を用いた。その結果、本発明化合物はいずれも1.5g/kg以上であった。